

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Алексеева Константина Викторовича, на диссертацию Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств в диссертационный совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы исследования.

Разработка микро- и наноразмерных систем доставки лекарственных средств становится одним из перспективных направлений развития фармацевтической технологии.

Разработка соискателем новой технологии микрокапсулирования, сочетающей в себе интерполиэлектродитное взаимодействие между противоположно заряженными полимерами и ультразвуковое распыление, а также технологии получения микро- и наноразмерных полимер-лекарственных и интерполиэлектродит-лекарственных комплексов для доставки лекарственных средств в толстый кишечник является актуальной задачей.

Данная технология обладает рядом преимуществ по сравнению с другими способами инкапсулирования: низкие энергозатраты, щадящий режим инкапсулирования, высокий выход и однородность продукта, простое аппаратное оформление.

Цель исследования – разработка технологии получения микро- и наноразмерных носителей на основе интерполиэлектродитных комплексов с индометацином, изучение их физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Все разделы диссертационной работы Ситенкова А. Ю. обоснованы и подтверждены экспериментальными данными. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом проведенных исследований, их воспроизводимостью, использованием современных физико-химических, статистических и технологических методов.

Материалы диссертационной работы обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2010, 2011 гг.),

Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2014, 2015 гг.), а также на международных конференциях: 10-ом Симпозиуме по фармацевтическим наукам (10th Int. Sym. On Pharm. Sci., Ankara, Turkey, June 26-29, 2012), ежегодном симпозиуме Американской Ассоциации ученых в области фармации (AAPS Annual Meeting, Orlando, Fla. U.S.A., October 25-29, 2015), 38-м и 42-м Ежегодных конгрессах общества по контролируемому высвобождению (38nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Maryland, USA, July 30-August 3, 2011; 42nd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Edinburgh, Scotland, July 26-29, 2015).

Все экспериментальные исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии. Часть экспериментальных исследований выполнена автором в ходе научной стажировки в Университете Салерно (Италия).

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, из которых 4 – в зарубежных журналах, а также 1 глава в монографии и 1 Патент РФ.

Опубликованные научные работы полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием специальных программ обработки материала. Для основных полученных результатов степень достоверности составила $p < 0,05$.

В представленной диссертационной работе автором впервые разработана технология микрокапсулирования на основе интерполиэлектролитной реакции (ИПЭР) между поликатионом (Eudragit[®] E100) и полианионами (Eudragit[®] L30D-55 и альгинатом натрия) с помощью метода ультразвукового (УЗ) распыления.

Определены размер и форма полученных микрокапсул, эффективность инкапсулирования и количественное содержание индометацина. В результате исследования установлены структурные особенности полученных микрокапсул методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с модулируемой температурой (ДСК-МТ). Изучено высвобождение индометацина из полученных микрокапсул.

Впервые экспериментально подобраны условия получения ПЛК состава поликатион/индометацин: Eudragit[®] EPO/индометацин; Eudragit[®] RL30D/индометацин, а также ИПЭЛК - тройных систем, включающих комплексообразующую пару сополимеров и индометацин: Eudragit[®] EPO/Eudragit[®] S100/индометацин. Выявлено оптимальное

соотношение исходных компонентов и порядок их смешивания. Установлен состав и структурные особенности полученных комплексов. В полученных ПЛК и ИПЭЛК определено количественное содержание индометацина. Изучены механизмы высвобождения индометацина из ПЛК и ИПЭЛК в средах, имитирующих рН отделов ЖКТ.

Определены основные фармакокинетические параметры ПЛК Eudragit® EPO/индометацин и ИПЭЛК Eudragit® EPO/Eudragit® S100/индометацин.

Для получения результатов автором использованы современные физико-химические, биофармацевтические и фармакологические методы исследования. Приведенные результаты исследования и выводы являются научно обоснованными.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Разработаны научно-обоснованные подходы к получению систем доставки индометацина на основе ПЛК и ИПЭЛК. Разработана технология получения микрокапсул с индометацином методом УЗ-распыления на основе ИПЭР между Eudragit® E100, Eudragit® L30D-55 и альгинатом натрия, позволяющая получать кишечнорастворимые микрокапсулы.

Описанный в диссертации технологический процесс, разработанные проект спецификации и унифицированная технологическая схема имеют важное практическое значение и использованы при трансфере технологии разработанных препаратов на производство.

Результаты исследования внедрены на АО «Татхимфармпрепараты» (наработана экспериментальная партия «Интерполиэлектrolит-лекарственного комплекса на основе химически комплементарных поли(мет)акрилатов с индометацином»).

Полученные в диссертационной работе результаты физико-химической и биофармацевтической оценки полимер-лекарственных и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов, включены в учебный процесс Института фармации ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации заявленной научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно: пункту 3 – Разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм и пункту 6 – Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

Структура и объем диссертации. Работа построена по классическому принципу и включает в себя введение, пять глав. Изложена на 165 страницах компьютерно-набранного текста, содержит 27 таблиц, 63 рисунка.

Во введении автором сформулированы: актуальность диссертационной работы, обоснованы цели, задачи, а также научная новизна и практическая значимость исследования.

В «Обзоре литературы» рассматриваются микро- и наноразмерные системы доставки лекарственных средств, методы их получения, а также основные существующие подходы при конструировании лекарственных форм с использованием интерполиэлектrolитного взаимодействия.

Глава 2 «Объекты и методы исследования», содержит характеристику используемой фармацевтической субстанции (индометацин) и вспомогательных веществ, которые соответствовали требованиям нормативной документации.

Соискателем подробно дается характеристика объектов исследования, приводит их описание и свойства. Подробно описывает методы исследования: физико-химические, биофармацевтические и фармакологические.

В третьей главе «Разработка и исследование микрокапсулированной системы доставки индометацина» соискателем изучена возможность применения интерполиэлектrolитного взаимодействия при получении микрокапсул (МК) методом ультразвукового распыления с последующей лиофилизацией. Методом оптической микроскопии установлено, что полученные микрокапсулы микрокапсулы с индометацином (ИНД) с использованием альгината натрия (АЛГ-Na), Eudragit[®]E100 (E100) и Eudragit[®]L30D-55 (L30D-55) представляют собой сферические частицы размером 140 ± 19 мкм, методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой установлено, что в состав полученных микрокапсул входят АЛГ-Na, E100, L30D-55 и индометацин в виде кристаллической γ -формы. Методом УФ-спектрофотометрии определены количественное содержание и эффективность инкапсуляции индометацина: $2,75 \pm 0,11$ % и 74 ± 1 %, соответственно. Исследован профиль высвобождения индометацина из микрокапсул *in vitro* в средах имитирующих условия ЖКТ. В 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в течение 2 ч высвобождение составило 10 %, с последующим полным высвобождением в фосфатном буферном растворе с pH = 6,8 через 30 минут эксперимента. Предложена технологическая схема получения кишечнорастворимых микрокапсул.

В четвертой главе «Получение и физико-химическое исследование полимер-лекарственных и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов с

индометацином на основе Eudragit®RL30D, Eudragit®EPO и Eudragit®S100» соискателем синтезированы: ПЛК RL/ИНД – состав реакционной среды 15:1; ПЛК EPO/ИНД – состав реакционной среды 3:1; ИПЭЛК EPO/S100/ИНД – состав реакционной среды 4,5:1:1. Методами гравиметрии, УФ-спектрофотометрии, вискозиметрии исследованы условия получения полимер-лекарственных комплексов и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов. С применением динамического и электрофоретического рассеяния света установлено, что ПЛК - RL/ИНД является микроразмерной системой (размер частиц $7,94 \pm 0,96$ мкм), ПЛК EPO/ИНД и ИПЭЛК EPO/S100/ИНД являются наноразмерными системами (размер частиц 720 ± 198 нм и 505 ± 62 нм), при этом дзета-потенциал всех исследуемых комплексов имеет положительное значение. Методом ИК-спектроскопии установлено наличие в составе полученных полимер-лекарственных и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов всех исходных компонентов реакционной смеси. Применение дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой позволило установить, что полученные полимер-лекарственные и интерполиэлектrolит-лекарственные комплексы являются индивидуальными соединениями и не содержат примесей сополимеров и индометацина. Методами ИК-, БИК-, КР-спектроскопии, ДСК-МТ и порошковой рентгеновской дифракции установлено, что индометацин, входящий в состав ПЛК EPO/ИНД и ИПЭЛК EPO/S100/ИНД, находится в аморфной форме. Основываясь на полученных данных, автор делает заключение о получении ПЛК и ИПЭЛК.

В пятой главе «Фармацевтическое исследование полимер-лекарственных и интерполиэлектrolит-лекарственных комплексов с индометацином на основе Eudragit® RL, Eudragit® EPO и Eudragit® S100» приведены результаты фармацевтического исследования полученных ПЛК и ИПЭЛК. Исследован профиль высвобождения индометацина *in vitro* из ПЛК и ИПЭЛК в средах, имитирующих pH отделов ЖКТ. Высвобождение индометацина из порошка на основе ПЛК RL/ИНД 15:1 составило 10 % в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, после двух часов в среде с pH = 5,8 - 75 %, с последующим полным высвобождением через 7 часов эксперимента при повышении pH фосфатного буферного раствора до 7,4. ПЛК EPO/ИНД 3:1 и ИПЭЛК EPO/S100/ИНД 4,5:1:1 в виде порошков обеспечивают пролонгированное высвобождение индометацина в условиях, имитирующих pH отделов ЖКТ, которое достигает 50 % и 35 % (после 7 часов) соответственно. Установление того факта, что порошок ИПЭЛК EPO/S100/ИНД 4,5:1:1 обладает «удовлетворительной» сыпучестью и «хорошей» сжимаемостью позволило соискателю применить метод прямого прессования для получения таблеток ПЛК EPO/ИНД 3:1 и ИПЭЛК EPO/S100/ИНД 4,5:1:1. Высвобождение

индометацина из полученных таблеток достигает 58% и 20 % после 10 часов эксперимента в условиях, имитирующих рН отделов ЖКТ, из ПЛК и ИПЭЛК, соответственно. Показано, что таблетки на основе ИПЭЛКЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 демонстрируют более выраженное пролонгированное высвобождение индометацина по сравнению с препаратами – «Индометацин» (ООО «Озон», Россия) и «Метиндол[®] ретард» («MEDAPHARMA», Германия).

Соискатель представляет результаты фармакокинетической оценки на кроликах и исследования острой токсичности. В завершении главы приведена технологическая схема и показатели контроля качества предлагаемой соискателем лекарственной формы - «Порошка с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь».

Общие выводы, обобщающие основные результаты работы логически вытекают из поставленных задач исследования.

В завершении диссертационной работы представлены практические рекомендации, которые четко сформулированы и представляются практически значимыми для использования в фармацевтической технологии.

В представленных приложениях содержится дополнительная информация к работе и акты внедрения результатов диссертационного исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа представляет законченное научное исследование и содержит результаты, которые позволят внести существенный вклад в развитие фармацевтической науки. Несомненным достоинством проведенного исследования является то, что они включают все технологически значимые сферы разработки лекарственного препарата: от получения микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов, изучения их свойств и технологии получения лекарственной формы.

Однако, несмотря на высокую оценку содержания диссертационной работы, в ходе рецензирования возникли следующие *замечания и вопросы*:

1. Соискатель отмечает, что разработанная технология обладает рядом преимуществ по сравнению с другими способами инкапсулирования включая *простое аппаратное оформление*. В тоже время представленная технология включает (сокращено мною) стадии: приготовления двух растворов, одновременного распыления, перемешивания, фильтрования под вакуумом, лиофильной сушки (двое суток).

2. Не согласны с заявлением соискателя о том, что «таблетки получали методом прямого прессования без использования вспомогательных веществ». Разве в составе прессуемых ПЛК ЕРО/ИНД 3:1 и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД 4,5:1:1 нет вспомогательных веществ? Надо было обосновать отсутствие стеаратов в составе таблеточной массы.

3. Считаем, что надо было для наглядности привести (или обосновать отсутствие) данные по кинетике растворения таблеток, содержащих физическую смесь компонентов комплексов.

4. Соискатель не привел технологические режимы лиофилизации микрокапсул, которые как известно существенно влияют на технологические показатели готового продукта. При какой температуре происходил процесс сушки (указана только температура заморозки)? Почему использована только температура минус 52 °С для лиофилизации? Не указаны значения остаточной влажности исследуемых смесей? Почему лиофилизацию проводили 2 суток как для получения интерполиэлектролит-лекарственного комплекса, так и для полимер-лекарственного комплекса?

5. При предоставлении всех микрофотографий желательно указывать степень увеличения.

6. В работе наряду с терминами «фармацевтическая субстанция и лекарственное средство» встречаются термины: лекарства, лекарственное вещество, активные фармацевтические ингредиенты, активное вещество.

7. Нет выводов (обсуждения) по главам.

Сделанные замечания не носят принципиального характера, носят уточняющий и редакционный характер и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы, выполненной Ситенковым А. Ю.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Ситенкова Александра Юрьевича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и решена важная для фармацевтической науки задача по разработке отечественных микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов. Проведенное автором исследование позволяет получать перспективные лекарственные композиции с контролируемым высвобождением.

По актуальности научного направления, научной новизне, способам решения поставленных задач, объему и уровню исследований, теоретической и практической значимости диссертация «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем

